

灸の中枢作用の検討 -灸刺激及び温熱刺激のfMRIによる解析-

†染谷 芳明

明治鍼灸大学大学院 鍼灸臨床医学 脳神経外科教室

要旨：本研究は灸の中枢作用の基礎的検討を目的とし、機能的磁気共鳴画像法 (functional MRI: fMRI) を用いて灸刺激と熱刺激の脳賦活領域の比較検討を行った。被験者11人の右手合谷穴 (LI 4) に対し、温熱刺激 (35℃)、熱痛刺激 (47.5℃)、温筒灸刺激を負荷して脳賦活領域を観察した。fMRIの撮像は3T MRI装置にて行い、撮像シーケンスは GRE-EPI 法を用いた。灸の脳賦活はevent related paradigm 形式の刺激時に観察され、左中心前回 (BA6)、左中前頭回 (BA8, BA9)、左上前頭回 (BA10) に賦活領域が観察された。このうち左中前頭回 (BA8) は、温熱及び熱痛刺激では賦活領域が観察されなかった。左上前頭回の賦活は温熱刺激と共通し、中心前回の賦活領域は熱痛刺激にて観察された。以上の結果から温筒灸刺激の脳における処理過程は、温度感覚の処理過程と一部共通する可能性が示唆された。

I. はじめに

近年の脳機能研究において、磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) を用いて Blood Oxygen Level Dependent effect (BOLD効果)¹⁾ を主として観察する機能的磁気共鳴画像法 (functional MRI: fMRI) は、PET (Positron Emission Tomography)、MEG (Magnetoencephalography)、EEG (Electroencephalography) と並び、欠くことの出来ない手法となっている。

fMRIを用いた鍼灸に関する脳研究、特に鍼に関する研究報告は、1995年のYoshidaらによる鍼研究の応用の示唆²⁾、手掌へのローラー鍼刺激などの初期の研究³⁾をはじめとし、その他米国を中心とした研究グループによる報告などが散見されるようになった。Huiらは鍼刺激時の得気 (De-Qi) に注目し、得気が存在するとき、一次と二次の体性感覚野のBOLD信号が刺激に同期して増強すると報告した⁴⁾。また福永らは痛み閾値以下の鍼通電刺激を用いたfMRIによる研究において、痛みで得られる脳賦活に極めて類似した賦活領域を報告した⁵⁾。これらの結果は鍼刺激による脳内処理過程が、痛覚処理過程と関連性が高い可能性を示唆している。

一方、灸の治効機序に関する研究報告は動物を中心に行われている。Muraseらはラットに灸刺激を行い広汎性侵害抑制 (Diffuse noxious inhibitory controls: DNIC) 様の反応が trigeminal nucleus caudalis のレベルで見られたと報告し、灸の治効原理が脊髄分節レベルにとどまらない可能性を示した⁶⁾。ヒトを対象とするfMRIを用いた研究報告の中で、灸を刺激として用いたものは極めて少ない。灸の治効機序は、熱及び熱痛の関与が考えられる。(他の要因として灸の燃焼時の生成物: Moxa-tar, 及び発香性の化学物質などが報告されている⁷⁻⁸⁾。) 一方、温熱および熱痛を刺激としたfMRI, PETを用いた脳研究は多数報告されている⁹⁻¹⁰⁾。

また、従来のfMRIによる鍼研究を含めた研究報告の多くは臨床用1.5T (テスラ) MRI装置を利用して行われていたが、詳細な脳活動の検討を目的として従来装置より信号雑音比の優れるより強い静磁場強度をもつ撮影装置の開発が進められており、現在では人体用の3T-MRIが欧米を中心として普及している。

この人体用の3T-MRIによるfMRIは高磁場における高速撮像法特有の前頭葉のゆがみの問題があるものの、撮像前の調整で対処が可能のため、

平成13年11月30日受付, 平成14年1月15日受理

Key Words : 灸 moxibustion, 機能的磁気共鳴画像法 functional MRI, 熱痛 heat pain

†連絡先: 〒629-0392 京都府船井郡日吉町保野田ヒノ谷6 明治鍼灸大学脳神経外科

高い信号雑音比による詳細な脳賦活の検討が可能である。そこで本論では鍼と同様に微少な信号を含むと予想される灸刺激の脳賦活を、3T人体用高磁場MRI装置を用いて検討した。また、灸刺激のfMRIを行うと共に、温熱及び熱痛刺激によるfMRIを行い両者を比較検討することによって、灸刺激の脳内処理過程の基礎的検討を行った。

II. 対象と方法

1. 対象

11人の健康成人（男性6人女性5人，平均年齢24.5歳：最年少19歳，最年長31歳）を対象とした。

測定開始前に明治鍼灸大学及びBF研究所の各施設で規定された文書と口頭説明によってインフォームドコンセントを行い，実験参加の同意を得た。

また，fMRI測定日以前にエジンバラ利き手検査表（Edinburgh handedness scale）による利き手検査を行った。

2. 方法

1) 刺激装置

温熱刺激及び熱痛刺激は，内径6mmのビニールチューブの先に内径5mmの銅パイプとアルミブロックを組み合わせ，実験用に改変した恒温槽（RTE-210，NESLAB instruments，USA および micro-temp，Zimmer，USA）により一定の温度刺激を右手合谷穴に行った。なお皮膚との接触部のアルミブロックの底面積は1cm²とした。

灸刺激には，被験者への侵襲を最小限に押さえるため温筒灸（つば灸，山正，滋賀）を採用した。刺激部位は右手合谷穴(LI4: Hegu Acupoint)を用いた。温筒灸の皮膚に対する底面積は0.5cm²であったが，接触は筒の外縁部のみであった。

2) 刺激パラダイム

刺激パラダイムは安静と刺激を交互に60秒間繰り返すblock paradigm形式（図1a）と灸の燃焼時間を全て刺激として採用するevent related

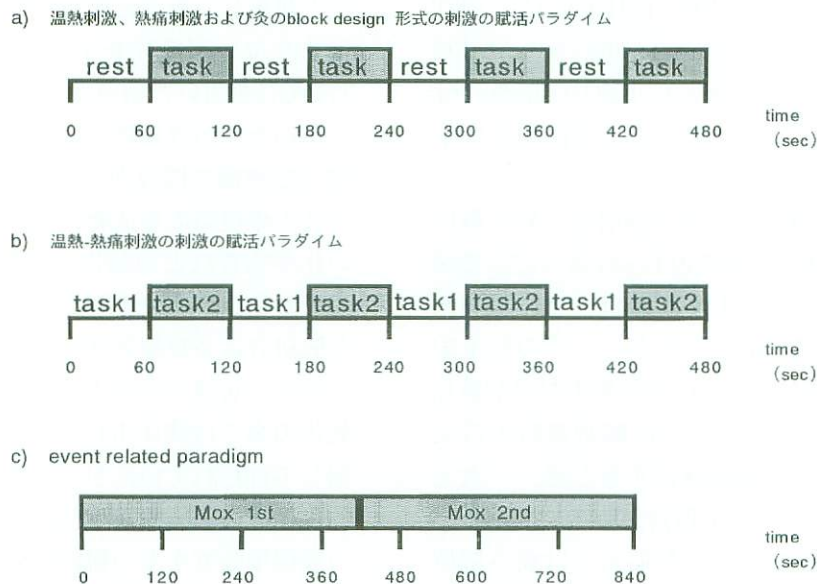


図 1a 温熱刺激，熱痛刺激および灸のblock paradigm 形式の刺激の賦活パラダイム

安静と賦活刺激を交互に60秒ずつ繰り返すblock paradigm形式とし，1つの脳賦活刺激に対し480秒間の測定を行った。Rest: 安静，Task: 各刺激。

図 1b 温熱-熱痛刺激の刺激の賦活パラダイム

温熱刺激と熱痛刺激を交互に60秒ずつ繰り返すblock paradigm形式とし，1つの脳賦活刺激に対し480秒間の測定を行った。task1: 温熱刺激，task2: 熱痛刺激。

図 1c 灸のevent related paradigm 形式の刺激の賦活パラダイム

事前に温筒灸の平均温度変化と平均燃焼時間を測定し，一壮あたりの燃焼時間を420秒間とした。温筒灸の点火から消火までの温度変化を刺激として採用した。1つの脳賦活刺激に対し灸を二壮連壮し，840秒間の測定を行った。

paradigm 形式 (図1b) の2種類を作成して使用した。block paradigm 形式は、刺激と安静の繰り返しを4回行い、1つの脳賦活刺激にかかる時間を480秒間とした。event related paradigm 形式 (図1c) は脳賦活刺激にかかる時間を840秒間とした。

3) 脳賦活刺激

(1) 温熱刺激

block paradigm形式を採用し、安静と刺激を交互に4回繰り返した。安静は60秒間の非接触とし、刺激は35℃のアルミブロックを5秒間接触した後1秒間離す操作を、60秒間繰り返した。

(2) 熱痛刺激

block paradigm形式を採用し、安静と刺激を交互に4回繰り返した。安静は60秒間の非接触とし、刺激は47.5℃のアルミブロックを5秒間接触した後1秒間離す操作を、60秒間繰り返した。この60秒間の刺激中に繰り返される、5秒間の接触とその後の1秒間の非接触は、被験者の熱傷を防ぎ、なおかつ十分な刺激を与えることが可能とされている⁹⁾。

(3) 温熱-熱痛刺激

block paradigm形式を採用し、温熱刺激と熱痛刺激を交互に4回繰り返した。それぞれの刺激中、温熱刺激及び熱痛刺激と同様に、アルミブロックを5秒間接触した後1秒間離す操作を繰り返した。

(4) 灸刺激1

block paradigm形式を採用し、あらかじめ燃焼して温度が定常期に達した温筒灸を60秒間留置した。温筒灸は事前に平均燃焼時間及び温度変化を測定し(図2)、点火から120秒後の温度定常期に達した灸を刺激として採用した。安静時は灸を取り除き、非接触とした。

(5) 灸刺激2

event related paradigm形式を採用し、灸の点火から消火までの温度変化を全て刺激とした。事前に温筒灸1壮あたりの平均燃焼温度変化及び燃焼時間を計測し、1壮あたりの点火から完全に灸が消火すると思われるまでの時間を420秒間と規定した。実験では840秒間に温筒灸を2壮連壮した。(図2) (図1b)

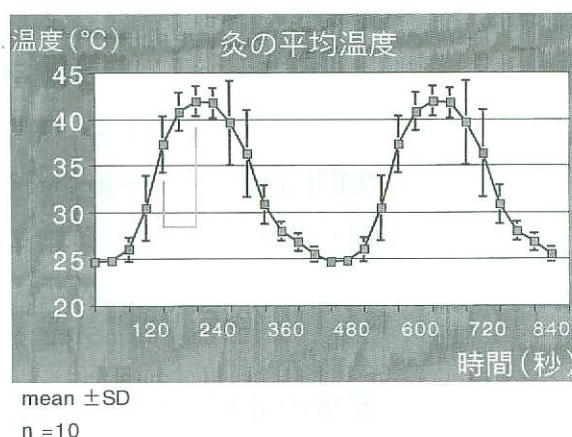


図2 灸の平均温度変化

実験に用いた温筒灸を、事前に10壮燃焼し、30秒ごとの平均温度変化と燃焼時間を調査した。温度変化は、温筒灸を木材上におき、直下に熱電対をおいて計測した。灸の平均燃焼温度は点火180秒後に41.9℃であった。温筒灸1壮が完全に燃焼して温度が計測開始時と同じになるまでに、420秒間かかった。灸のblock paradigm形式の刺激は点火120秒後に被験者の右手合谷穴に施灸した。(図の線で示した部分) MRI装置のマグネット内では換気用のファンが回っているため、実験実施時には灸の燃焼が事前の測定結果より早く進むことから、平均温度変化のピークから60秒早めに施灸している。(図中の120秒値から180秒値の間をblock paradigm形式の灸刺激として用いた。)灸のevent related paradigm形式の刺激は2壮連壮し、点火から消火までの温度変化を全て刺激とした。

4) 感覚の評価

五種類の脳賦活刺激実験の間に10分間の休止期を設定した。この間に、温痛覚に対するnumerical scale (NS) を聴取し、全測定終了後にvisual analog scale (VAS) 及び刺激に対する感覚の詳細と、測定全体に関するアンケートを被験者による筆記で得た (図3)。NS及びVASは無痛、無感覚を0とし、今まで経験した最高の熱さ、痛さを10とするように指示した。

5) MRI測定

3.0T 頭部専用MRI測定装置 (Signa LX vh/i, GE: USA, Milwaukee) および標準ヘッドコイルを用いた。被験者にはMRIテーブル上に仰臥位となり極力安静を保つように指示し、頭を標準ヘッドコイルの中にパッドとベルトで固定した。

fMRIは全脳を5mm厚、30スライスの水平断で撮像した。撮像方法は、2D Gradient Echo - Echo Planar Imaging (GRE-EPI)法をField of View: FOV=220mm, matrix 64×64, in plane resolution 3.4mm, TR=3000ms, TE=30ms,

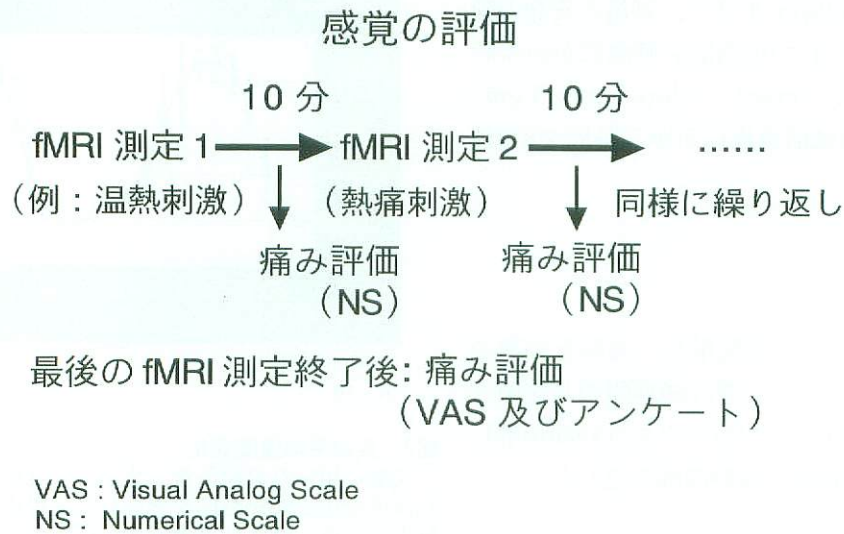


図3 感覚の評価

各五種類の刺激実験の間に10分間の休止期を挟み、直前に行った刺激に対する感覚をMRI装置のマグネット内で聴取した。測定間にNS (Numerical scale) を聴取し、測定後にVAS (Visual analog scale) 及び刺激の感覚に対する詳細と測定全体に関する詳細を被験者の筆記にて得た。

Flip angle = 90° , acquisition を用いて行った。block paradigm 形式の刺激では1セッションあたり160回連続して行い480秒間に合計4800枚 (160×30スライス) の画像を撮像した。

event related paradigm 形式の灸刺激実験は、時間分解能を上げるために上記の条件の内、TR = 2000ms に変更 (GRE-EPI, FOV=220mm, matrix 64×64, in plane resolution 3.4mm, TR=2000ms, TE=30ms, Flip angle= 90° , acquisition) して行った。event related paradigm 形式の刺激では1セッションあたり420回連続して行い840秒間に合計12600枚 (420×30スライス) の画像を撮像した。

6) 画像解析

画像解析には、Linux work station 上で動作するMatlab 5.3 (Mathworks, USA), SPM99 (free ware: Welcome Department of Cognitive Neurology, UK¹⁵⁾) 及びMEDx ver.3.2 (Sensor System, USA) を使用した。

測定で得られた画像全てに対して、SPM99を用いて被験者の体動の評価と補正を行った。補正の際に各測定の実験画像の最初一枚を基準として、X、Y、Zの各軸に対し1ピクセルの大きさの30パーセント以上の動き (0.94mm)があったデー

タは削除した。

次に、同ソフトを用いて体動補正後の画像データに対して解剖学的標準化 (spatial normalization) とスムージング、統計解析の3段階の処理を行った。解剖学的標準化とは、各個人のデータをグループ解析するために、各被験者別の画像データを標準脳のMRI画像に適合するように非線形的変形¹⁶⁾ を行うものである。標準脳MRI画像は、McCornell Brain Imaging Center of the Montreal Neurological Institute で International Consortium for Brain Mapping (ICBM) project にて作成されたMNI template¹⁷⁻¹⁸⁾ を用いた。なおSPM99はこのMNI template に基づいた空間座標上に結果を表示するが、解析の際に賦活領域の解剖学的分布を調べる目的で、Talairachの標準空間座標に座標変換を行った¹⁹⁾。スムージングは信号雑音比の改善を目的として、空間軸に対し画像の前後左右上下にそれぞれFWHM (Full width Half Maximum) =6mm, 時間軸に対してFWHM=4s の gaussian kernel を採用した。

統計解析はStatistical Parametric Mapping (SPM) を使用した。SPMは、脳賦活パラダイムより想定される脳活動を参照関数 (RF: reference function) として、実際に測定されたMRI

画像の各ピクセルの信号強度との相関性をGeneral Linear Model より算出する。SPMで得られた結果は t-statistic (SPM{t}) として表現され、SPM{t}よりP value を算出する。本研究では各ピクセル間の多重比較補正を行う Corrected P value が0.0001以下のピクセルを有意と定めた。event related paradigm 形式を採用した灸刺激の統計解析も同様にSPM99ソフトウェアにて解析を行い、Corrected P value は0.0001以下を有意と定めた。

Ⅲ. 結果

1. エジンバラ利き手検査表

エジンバラ利き手検査表による側性係数 (Laterality Index) は83.3から100であった。側性係数は利き手の程度を表す係数で、完全右利きの場合+100を示し、完全左利きの場合-100を示す。通常側性係数が-30以下で左利きと判定される。よって本論で実験に参加した被験者は全員右利きであると考えられる。

2. 各刺激の痛み感覚

1) NS (表1a)

温熱刺激 (35℃) は平均値1.13, 標準偏差: SD 0.64の最小値を示し、灸のevent related paradigm 形式の刺激が平均値2.17, SD 0.52, 灸のblock paradigm 形式の刺激が平均値4.22, SD 2.1, 熱痛刺激 (47.5℃) が平均値7.05, SD 1.26であった。(表1a) 温熱 - 熱痛刺激は、温熱刺激が平均値1.57, SD 1.13, 熱痛刺激が平均値7.43, SD 1.62であった。

2) VAS (表1b)

全測定終了後のVASによる痛み感覚評価は、温熱刺激 (35℃) が平均値0.58, SD 0.58の最小値を示し、灸のevent related paradigm 形式の刺激が平均値1.65, SD 0.69, 灸のblock paradigm 形式の刺激が平均値3.45, SD 2.72, 熱痛刺激(47.5℃) が平均値7.21, SD 1.44 であった。

温熱 - 熱痛刺激は、温熱刺激が平均値0.66, SD 0.48, 熱痛刺激が平均値8.12, SD 0.92であった。

3. 各刺激の脳賦活領域

賦活領域は、SPM {t} より算出したcorrected P value が 0.0001以下を有意とした。脳賦活領域は、各領域内のcorrected P value が最小値を示すピクセルの解剖学的部位、標準空間座標で示した。ただし、同一賦活領域で複数の脳回にまたがる場合は、各脳賦活領域内の有意ピクセルにおけるcorrected P value が最小値を示したピクセルの解剖学的部位、標準空間座標、P valueを

表 1a NSによる評価 表 1b VASによる評価

a) NSによる感覚評価			
	平均	標準偏差	対象数(n)
温熱	1.13	0.64	8
熱痛	7.05	1.26	10
温熱-熱痛	1.57-7.43	1.13 -1.62	7
灸(block)	4.22	2.1	10
灸(event)	2.17	0.52	6

b) VASによる感覚評価			
	平均	標準偏差	対象数(n)
温熱	0.58	0.58	10
熱痛	7.21	1.44	10
温熱-熱痛	0.66-8.12	0.48-0.92	5
灸(block)	3.45	2.72	10
灸(event)	1.65	0.69	6

表 1a NSによる評価

各刺激の平均値、標準偏差、標本数 (n) を示す。表中の温熱は温熱刺激を表し、同じく熱痛は熱痛刺激、灸 (block) は灸のblock paradigm 形式の刺激、灸 (event) はevent related paradigm 形式の刺激を表す。また、温熱-熱痛は、温熱-熱痛刺激の温熱刺激時の温熱刺激と熱痛刺激を表す。

表 1b VASによる評価

各刺激の平均値、標準偏差、標本数 (n) を示す。表中の温熱は温熱刺激を表し、同じく熱痛は熱痛刺激、灸 (block) は灸のblock paradigm 形式の刺激、灸 (event) はevent related paradigm 形式の刺激を表す。また、温熱-熱痛は、温熱-熱痛刺激の温熱刺激時の温熱刺激と熱痛刺激を表す。

示した (表2, 表3). また, MNI templateに各脳賦活刺激時の脳賦活領域を重ね合わせた (図4, 図5).

1) 温熱刺激 (35°C) の脳賦活領域 (表2, 図4a)

温熱刺激時の脳賦活領域は両側の二次感覚野 (S2), 島及び, 刺激側の下前頭回 (Brodmann's Area: BA11, BA47, BA46, BA45), 中前頭回 (BA10), 上前頭回 (BA10, BA6), 中側頭

回 (BA41), 上側頭回 (BA42), 尾状核, 被殻が観察された. 刺激側の対側では中前頭回 (BA9, BA10), 下前頭回 (BA45), 角回 (BA39), 縁上回 (BA40), 上側頭回 (BA42とBA22の境界部), 中側頭回 (BA21) に賦活領域が認められた. 大脳縦裂内側面の賦活領域は, 刺激側の上前頭回内側面 (BA8, BA9) に観測された. 前頭前野の賦活は極端に刺激側に偏り, かつ広範囲に賦活領域が認められた.

表 2 温熱刺激と熱痛刺激時の賦活領域

温熱刺激と熱痛刺激時の賦活領域の標準空間座標 (Talairach coordinate), P value.

部位	温熱刺激 (35°C)				部位	熱痛刺激 (47.5°C)					
	X	Y	Z	P value		X	Y	Z	P value		
下前頭回 (BA47)	左	-35.6	25.2	-1.3	1.54E-09	下前頭回 (BA47)	左	-49.5	21	-7.8	2.21E-11
下前頭回 (BA45)	左	-49.5	23.2	-2.8	1.54E-09	上前頭回内側面 (BA8)	左	-15.8	45	45.6	1.24E-06
中前頭回 (BA9)	左	-37.6	44.3	30.9	1.54E-09	上前頭回内側面 (BA6/8)	左	-4	10.2	49.2	2.46E-12
中前頭回 (BA46)	左	-37.6	43.9	23.6	1.54E-09	島	左	-37.6	21.3	-1.01	2.22E-16
上前頭回 (BA10)	左	-37.6	43.9	23.6	1.54E-09	帯状回 (BA24)	左	-7.9	15	28.7	3.46E-09
島	左	-45.5	0.3	5.5	1.54E-09	帯状回 (BA32)	左	-7.9	28.8	31.7	1.77E-08
上側頭回 (BA42/22)	左	-51.5	-28.4	14.3	1.57E-14	上側頭回 (BA42)	左	-57.4	-17	8.2	2.22E-16
横側頭回 (BA41/42)	左	-57.4	-9.14	11.5	2.22E-16	角回 (BA39)	左	-59.4	-55	26.7	2.27E-06
縁上回 (BA40)	左	-61.4	-36.9	38.7	2.38E-07	縁上回 (BA40/7)	左	-51.4	-57.9	45.3	1.43E-05
						補足運動野 (BA6内側)	左	-10	5.3	67.9	3.50E-06
下前頭回 (BA11/47)	右	45.5	34.5	-10.1	2.22E-16	下前頭回 (BA47/島)	右	37.6	23.2	-2.8	2.22E-16
下前頭回 (BA45/46)	右	43.6	33.2	3.9	2.22E-16	下前頭回 (BA11/47)	右	43.6	36.1	-16.9	2.22E-16
中前頭回 (BA10)	右	45.5	48.4	-2.4	2.22E-16	中前頭回 (BA11)	右	41.6	57.7	-11.3	1.81E-12
中/上前頭回 (BA10)	右	29.7	70.4	9.4	2.22E-16	中前頭回 (BA9)	右	43.6	34.6	31.4	2.37E-08
上前頭回内側面 (BA10)	右	7.9	55.6	24.9	3.51E-05	上前頭回 (BA10)	右	41.6	58.2	-1.1	5.55E-15
上前頭回内側面 (BA8)	右	5.9	58.2	37.6	4.00E-10	上前頭回内側面 (BA9)	右	9.9	52	30.6	9.99E-16
上前頭回内側面 (BA9)	右	5.9	50.5	38	4.00E-10	上前頭回内側面 (BA8)	右	9.9	36.8	36.8	1.17E-14
上前頭回 (BA6)	右	29.7	14.8	61.9	1.09E-05	上前頭回 (BA6)	右	21.8	18.7	63.5	9.89E-07
尾状核(を含む領域)	右	11.9	24.9	-8	1.05E-13	視床	右	7.9	-21.2	2.9	9.06E-08
被殻	右	30.3	10.2	2.7	5.08E-11	視床	右	11.9	-13.1	9.9	9.52E-05
島	右	51.5	15.5	-0.8	2.22E-16	中心前回 (BA6)	右	49.5	-5.3	11.3	8.56E-07
上/横側頭回 (BA41/42)	右	63.4	-18.8	12	2.22E-16	中側頭回 (BA21)	右	59.4	7	-15.5	3.25E-08
S2	左	-51.5	-28.4	14.3	1.55E-14	S2	左	-57.4	17.8	6.5	2.22E-16
S2	右	63.4	-18.8	12	2.22E-16	S2	右	55.4	-16.5	19.2	2.22E-16

表 3 温熱-熱痛刺激と灸刺激時の賦活領域

温熱-熱痛刺激と灸刺激時の賦活領域の標準空間座標 (Talairach coordinate), P value.

部位	温熱-熱痛刺激				部位	灸刺激 (event related paradigm)					
	X	Y	Z	P value		X	Y	Z	P value		
中前頭回 (BA10)	左	-37.6	48.5	-1	5.85E-05	中前頭回 (BA9)	左	-27.7	19.4	37.7	7.10E-08
上前頭回 (BA10)	左	-29.7	66.9	16.9	3.54E-05	中前頭回 (BA8)	左	-27.7	33.1	40.7	3.75E-05
島	左	-35.6	-11	11.5	8.95E-05	上前頭回 (BA10)	左	-23.8	69.2	24.1	2.48E-06
被殻	左	-17.8	-3.7	3.9	1.40E-08	中心前回 (BA6)	左	-39.6	-0.7	25.8	6.14E-07
視床	左	-17.8	-13.4	4.4	1.44E-07						
帯状回 (BA24)	左	-9.9	15	28.7	6.91E-05						
中心前回 (BA4/6)	左	-51.4	-7.2	11.4	1.77E-08						
縁上回 (BA40)	左	-59.4	-50.9	30.2	2.08E-06						
補足運動野	左	-11.9	3.4	58	6.79E-05						
視床	右	15.8	-15.2	6.3	4.31E-06						
補足運動野	右	7.9	5.2	66	2.55E-05						

灸刺激 (block paradigm)

有意な賦活領域は無し

2) 熱痛刺激 (47.5°C) の賦活領域 (表2, 図4b)

熱痛刺激時の脳賦活領域は両側のS2, 島, 刺激側の上前頭回 (BA10, BA6), 中前頭回 (BA9), 下前頭回 (BA11, BA47), 縁上回 (BA40), 中心前回後部 (BA6), 中側頭回 (BA21) が見られ, 対側では, 下前頭回 (BA47), 視床, 帯状回 (BA24, BA32), 上側頭回 (BA42), に賦活領域が認められた. 大脳縦裂内側面での賦活領域は, 対側の補足運動野 (SMA: BA6) と両側の上前頭回内側面 (刺激側: BA8及びBA9, 対側: BA8) に認められた.

3) 温熱-熱痛刺激時の脳賦活領域 (表3, 図5c)

温熱刺激と熱痛刺激との交互の刺激での賦活領域は, 刺激側の視床, 対側の帯状回 (BA24), 対側の上前頭回 (BA10), 対側の中前頭回 (BA10) 大脳縦列内側面では両側のSMA (BA6) に認められた.

4) block paradigm 形式の灸刺激時の脳賦活領域

block paradigm形式の灸刺激では, p value が0.0001以下の有意な賦活領域は認められなかった.

5) event related paradigm形式の灸刺激時の脳賦活領域 (表3, 図5d)

event related paradigm形式の灸刺激では, 刺激の対側の中前頭回 (BA8, BA9), 対側の上前頭回 (BA10), 対側の中心前回 (BA6) に賦活領域が認められた.

IV. 考 察

1. 被験者の感覚と脳賦活領域

NS, VASによる温痛覚評価 (表1ab) と各脳賦活刺激による大脳賦活領域 (図4ab, 図5cd, 表2, 表3) の関係を見ると, 感覚の強さと賦活領域の広がりに対応しない結果となった. 特に灸は刺激に用いた最高負荷温度が40°Cを超えているにもかかわらず (図2), 感覚の評価数値が小さく, 脳賦活領域はblock paradigm 形式の刺激では観察されなかった. また同じ灸刺激で, block paradigm 形式とevent related paradigm 形式で感覚に差が生じた.

この理由として温筒灸は皮膚に対して空気を挟み放射熱伝導で熱伝導を行うため, アルミブロックで熱伝導を行う温熱刺激に対して刺激量が少なかったと考えられる.

しかし, これだけでは同じ温筒灸で刺激様式の違いによる感覚の差が説明できない.

2. 温熱, 熱痛刺激時の脳賦活

1) 温熱刺激と熱痛刺激に共通する賦活領域

(1) 前頭前野

合谷穴の温熱及び熱痛刺激で両側の下前頭回, 中前頭回, 上前頭回に広い賦活が認められた. これらの領域は前頭前野として, 知覚, 情動, 意思, を統合する最も高次の中枢と考えられている.

特に近年の痛みのPET, fMRIを用いた研究でこれらの部位の賦活が報告されている.²⁰⁻²²⁾

今回の結果はこれらの報告と一致した.

(2) 二次体性感覚野及び島温熱, 熱痛両刺激下で賦活がみられた二次体性感覚野 (S2) は前頭頭頂弁蓋の内壁にあり, 縁上回及び島に囲まれた領域である. S2は視床腹側基底核群, 後核, 髄板内核からの投射があり, 痛みや振動, 触覚の受容に関係するとされている²³⁾. また後核, 髄板内核からの投射は島及び頭頂連合野 (BA40/7) などの周囲の皮質部位にも連絡がある. Gelnerら²⁴⁾ はfMRIを用いて, 熱痛, 運動, 振動覚の脳賦活刺激の比較を行い, いずれにおいても一次体性感覚野 (S1), S2, 島, 頭頂連合野の賦活を報告している. これは, 今回の温熱, 熱痛の両刺激で観察されたS2及び対側の縁上回の賦活と類似しており, さらに脳内の連絡を反映したものである.

(3) その他の領域

上前頭回後部 (BA6), 中心前回 (BA6) の賦活領域は運動前野として知られる領域である. 運動前野は帯状回と線維連絡があり, 痛み刺激との関係が考えられている. SvenssonらのCO2レーザーを使用した実験報告²⁵⁾ をはじめ, 熱刺激下でのPET, fMRIを用いた研究で運動前野の賦活が報告されており^{24, 26)} 本研究における賦活領域はこれらと一致した.

熱刺激による痛みの賦活領域を検討するとき常に議論となるS1は, 両刺激条件下で賦活がみられなかった. 痛みの賦活領域にS1に賦活がみ

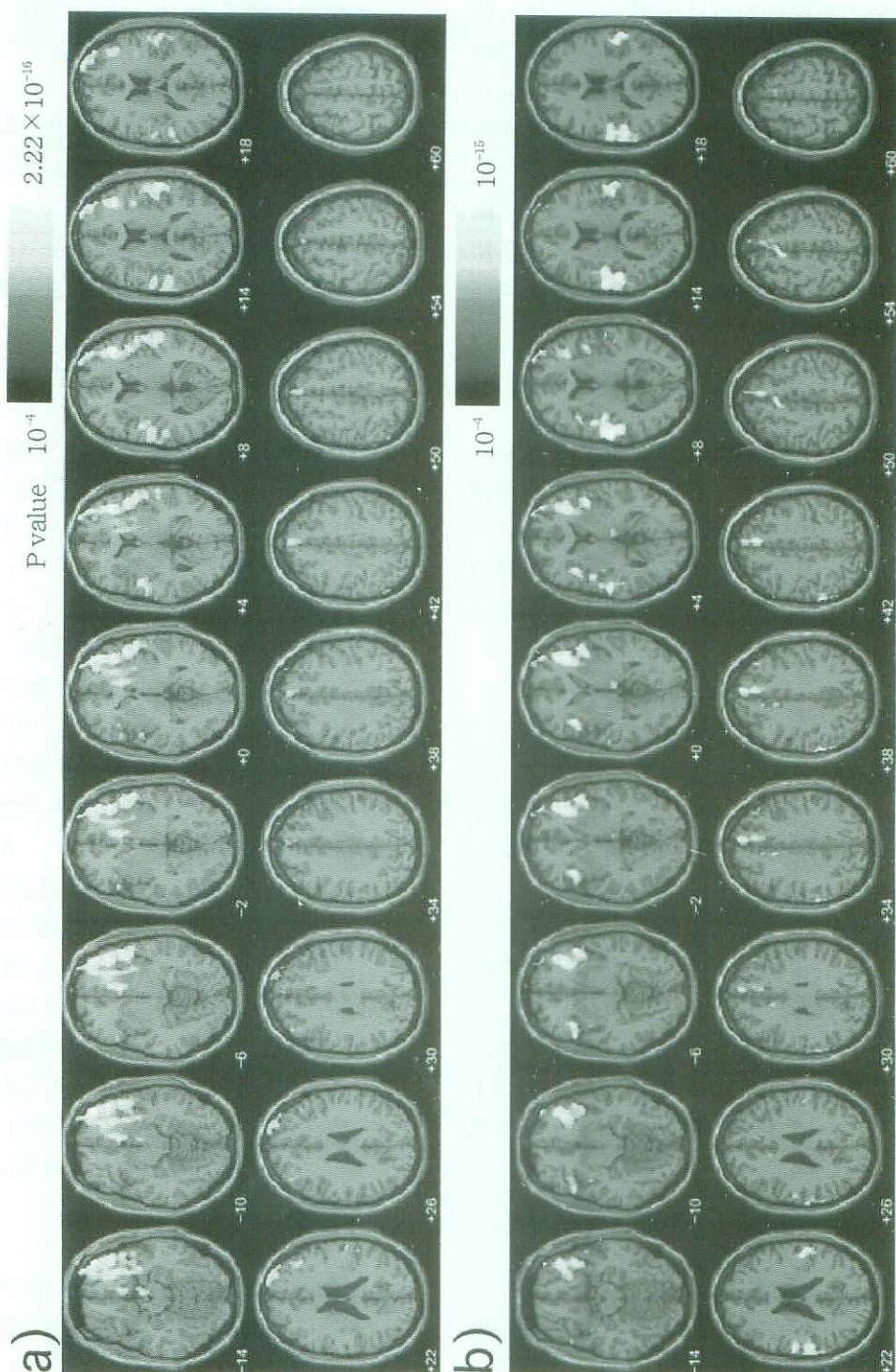


図 4 温熱刺激, 熱痛刺激時の脳機能画像

MNI template と重ね合わせた温熱刺激 (a), 熱痛刺激時 (b) の代表的賦活領域を示す。温熱刺激は両側の二次感覚野, 島及び, 刺激側の下前頭回, 中前頭回, 上前頭回, 中側頭回, 上側頭回, 尾状核, 被殻が観察された。刺激対側では中前頭回, 下前頭回, 角回, 縁上回, 上側頭回 (BA42とBA22の境界部), 中側頭回に賦活領域が認められた。大脳縦裂内側面の賦活領域は, 刺激側の上前頭回内側面に観測された。前頭前野の賦活は極端に刺激側に偏り, かつ広範囲に賦活領域が認められた。熱痛刺激時の脳賦活領域は両側のS2, 島, 刺激側の上前頭回, 中前頭回, 下前頭回, 縁上回, 中心前回後部 (BA6), 中側頭回が見られ, 対側では, 下前頭回, 視床, 帯上回 (BA24, BA32), 上側頭回に賦活領域が認められた。大脳縦裂内側面での賦活領域は, 対側の補足運動野と両側の上前頭回内側面に賦活領域が認められた。

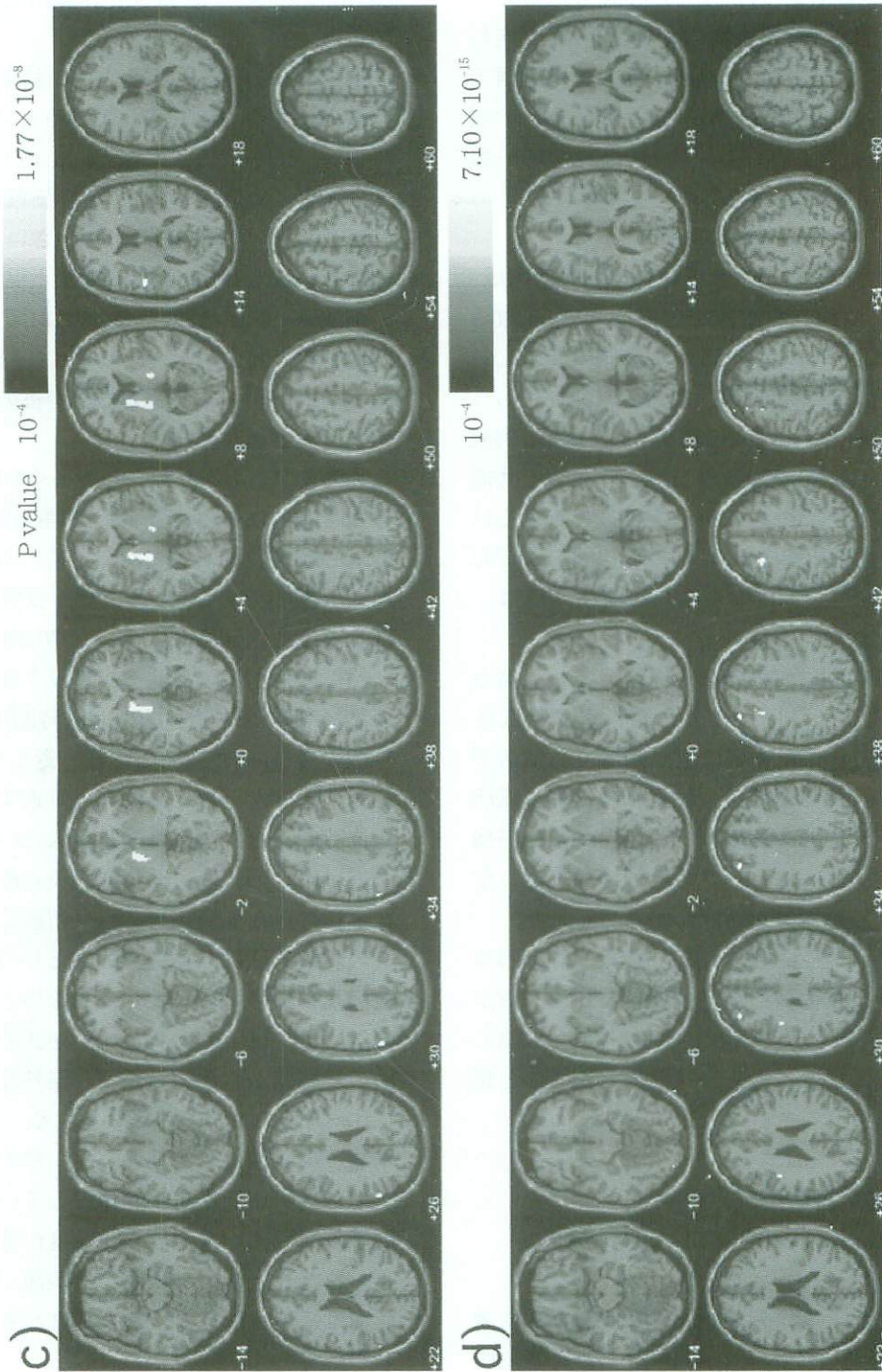


図 5 温熱-熱痛刺激と灸のevent related paradigm 形式の刺激時の脳機能画像

MNI template と重ね合わせた温熱-熱痛刺激時(c), 灸のevent related paradigm 形式の刺激時(d)の代表的賦活領域を示す。

熱痛刺激時と温熱刺激時都の交互の刺激での賦活領域は、刺激側の視床、対側の帯状回 (BA24)、対側の上前頭回、対側の中前頭回、大脳縦列内側面では両側のSMAが認められた。event related paradigm形式の灸刺激では、刺激の対側の中前頭回、対側の上前頭回、対側の中心前回に賦活領域が認められた。

られない理由として、S1の痛みの受容に対する関与が小さいとする報告や、S1は入力に対して細分化された対応領域を持つため、PETで使われるようなグループ解析を適用することが困難であるという報告²¹⁾があるが、痛み刺激下での同領域の賦活の報告も存在し²⁴⁾、未だ見解の一致はみられていない。

2) 熱痛刺激に関係が深いと思われる脳賦活領域

熱痛刺激に賦活された領域と温熱-熱痛刺激時に共通して賦活された領域は、刺激側の視床、対側の帯状回 (BA24, BA32) と補足運動野であった。温熱-熱痛の交互刺激の解析結果は熱痛刺激の賦活領域から、温熱刺激時と熱痛刺激時に共通した賦活領域を除いたものが示されると考えられる。よって刺激側の視床、対側の帯状回 (BA24, BA32) と補足運動野にみられた脳賦活領域は、熱痛に関連が深いと思われる。

視床及び帯状回は痛みの上行経路であり、痛み刺激下でのPET, fMRI による報告が多数なされている(25-33)。また視床は温熱刺激でも賦活が観察されたが、痛み刺激より触覚刺激で強く賦活される報告³⁴⁾もあり、本論での温熱刺激と熱痛刺激で用いたアルミブロックの接触の繰り返しが見床の賦活につながった可能性が考えられた。

またSvenssonらは、島, S2, 視床, 帯状回などの痛み関連部位の他に補足運動野とレンズ核が痛みの受容に関わると報告している²⁵⁾。本論の補足運動野の賦活はこの報告を支持するものと思われた。

3. 灸刺激時の脳賦活

1) block paradigm 形式による灸刺激時の

脳賦活領域

本研究では、被験者の感覚評価で温熱刺激 (35°C) とevent related paradigm 形式の灸刺激よりも大きな数値を得たが、block paradigm 形式の灸刺激でp valueが0.0001以下の賦活領域は観察されなかった。この結果を触覚と温痛覚の二つの側面から考察する必要がある。

触覚に関して温筒灸は、接触が筒の外縁のみであるため、アルミブロックの底面で断続的に接触する温度刺激の刺激装置に比べて触覚、注意 (attention) の刺激量が少なかった可能性が考え

られた。しかしこの点においてはevent related paradigm 形式による灸刺激時と条件は共通している。

温痛覚は、NS及びVASでの結果から、熱による痛み感覚を引き起こしているとはいえない数値 (NS = 4.22 ± 2.1 , VAS = 3.45 ± 2.72) を示しているが、NS及びVASでの評価数値が灸のblock paradigm 形式の刺激より小さい、灸の event related paradigm 形式の刺激と温熱刺激 (35°C) の刺激時に脳賦活領域が観察されていることから、温熱刺激の強さが不十分であったとは考えにくい。そこで、末梢の温覚受容器と中枢の関係について考察する必要がある。

動物及びヒトを対象とした多くの研究報告から、ある時間内に中枢に達した末梢の温度受容器からの求心放電数が温覚に関与しているという考えが現在支配的である³⁵⁾。また、受容器の放電頻度は、温度変化速度が大きいと増加する³⁶⁾。

熱伝導率が高いアルミブロックを用いた温熱及び熱痛刺激は、60秒間の刺激時間中に、5秒間の接触の後1秒間離すことの繰り返しを続けるため、皮膚の温度が上昇と下降を繰り返すと予想され、単位時間当たりの温度変化が大きいと思われる。一方block paradigm 形式の灸刺激は温度が定常状態になった温筒灸を60秒間留置して施灸した。この刺激方法は、単位時間当たりの温度変化が、温熱及び熱痛刺激に比べて少ないと思われる。このために、block paradigm 形式の灸刺激時の末梢の受容器からの放電数は、温熱及び熱痛刺激時に比べて少なかったと考えられる。また灸刺激は、本論で灸刺激とした温筒灸が、熱の伝導率の極めて低い空気を熱伝導の媒体にしているために、他の熱刺激に比べて温度変化速度が著しく劣ると考えられた。上記の理由から灸刺激が結果的に脳賦活には反映されなかった可能性が考えられた。

2) event related paradigm 形式による

灸刺激時の脳賦活領域

灸刺激でevent related paradigm 形式の灸刺激に賦活がみられた理由を末梢受容器の放電頻度と中枢処理過程の仮説に当てはめた場合、event related paradigm 形式の灸刺激は、灸の点火から消火までの温度変化を全て刺激として採用したため、温度変化を伴う刺激時間がblock paradig

m 形式の灸刺激に比べて長く、末梢受容器の放電頻度が大きくなり、さらに刺激時間が840秒間と長いため、中枢に到達する信号が多くなると考えられた。さらに温度感覚に対して中枢は長い時間定数を持つと考えられている³⁶⁾。このため、感覚の評価ではblock paradigm形式の灸刺激よりも低い数値ながら、fMRIで賦活領域が認められたと思われる。

event related paradigm形式による灸刺激時には刺激対側の中前頭回 (BA8, BA9, BA10) と対側の中心前回 (BA6) に賦活がみられている。これらの領域は、温熱刺激及び熱痛刺激の結果とは反対に対側半球に偏った賦活領域である。このうちBA9, BA10を含む前頭前野及び中心前回 (BA6) を含む運動前野は、痛み刺激を用いたPETやfMRIでの先行研究で報告されている部位^{20, 22, 24)}である。

また、本研究においては温熱刺激時に刺激対側のBA10の賦活が共通して観察されている。

対側のBA8は、熱痛刺激時にも賦活された領域だが、大脳縦列内側面であり灸刺激時の賦活領域は対側の中前頭回外側中部で位置が異なる。中前頭回中部は前頭眼野を含む領域として知られ、随意的な眼球運動の高次の中枢とされている。本研究では被験者に安静、できる限りの閉眼を指示しており、眼球運動の影響がこの刺激時に出る可能性は低いと考えられた。

一方、この領野の痛み刺激下での賦活の報告は少ないが、CreachらはfMRIを用いた研究報告で、第一中手指節関節に直径3cm、圧力15-18mm Hgの圧刺激を用いた痛み刺激を行い、BA8, BA9を含む賦活領域を観察したと報告している²⁰⁾。本論での灸刺激の結果はこの知見に準ずるものであるといえる。

event related paradigm形式による温筒灸での灸刺激の脳賦活領域は、過去の熱刺激、痛み刺激を用いたPET及びfMRIを用いた先行研究報告、及び本研究での温熱刺激と熱痛刺激による賦活領域と完全には一致しなかった。

V. 結 語

灸の中枢作用の基礎的検討を目的とし、機能的磁気共鳴画像法を用いて灸刺激と熱刺激の脳賦活領域の比較検討を行った。灸の脳賦活は、block

paradigm形式の刺激時には、有意な賦活領域がみられなかった。

しかし、event related paradigm形式の刺激時に、左中心前回 (BA6)、左中前頭回 (BA8, BA9)、左上前頭回 (BA10) に賦活領域が観察された。このうち左中前頭回 (BA8) は、温熱及び熱痛刺激時に賦活領域が観察されなかった。左上前頭回の賦活は温熱刺激と共通し、中心前回の賦活領域は熱痛刺激にて観察された。以上の結果から温筒灸刺激の脳における処理過程は、温度感覚の処理過程と一部共通するが、必ずしも一致しない可能性が示唆された。

謝 辞

本研究に際し、終始御指導いただいた明治鍼灸大学脳神経外科学教室田中忠蔵教授、恵飛須俊彦助教授、同医療情報学教室梅田雅宏講師に深く感謝いたします。貴重な御助言を頂いた京都府立医科大学放射線科学教室成瀬昭二助教授、株式会社ビーエフ研究所澤田徹所長、同服部憲明研究員、同井上典子研究員、同糸井誠司氏に感謝いたします。また、実験に多大な御協力をいただいた明治鍼灸大学医療情報学教室福永雅喜助手、実験器具の考案と製作に御協力をいただいた明治鍼灸大学歯科学教室正野光博氏、共に議論を深めていただいた明治鍼灸大学医療情報学教室青木伊知男助手、同臨床医学研究科渡辺康晴氏に感謝いたします。

参考文献

- 1) Ogawa S and Lee TM : Magnetic Resonance imaging blood vessels at high fields: In vivo and vitro measurements and image stimulation. Magn Reson Imaging, 8:557-566,1990.
- 2) Yoshida T, Tanaka C, Umeda M, et al: Non invasive measurement of brain activity using functional MRI: toward the study of brain response to acupuncture stimulation. Am J Chin Med, 23:319-325, 1995.
- 3) Higuchi T, Fukunaga M, Umeda M, et al : Functional brain mapping in motor task and somatosensory stimulation using echo planar MRI. Nippon Rinsho, 55:1688-1693, 1997.
- 4) Kathleen K.S. Hui, Jing Liu, Nikos Makris, et al: Acupuncture Modulates the Limbic System and Subcortical Gray Structures of the Human Brain: Evidence From fMRI Stu-

- dies in Normal Subjects. *Human Brain Mapping*, 9:13-25, 2000.
- 5) 福永雅喜 : 鍼通電刺激の高次脳機能に及ぼす影響の検討 : 機能的磁気共鳴画像法を用いて. *明治鍼灸医学*, 第25号 : 7-19, 2000.
 - 6) Murase K, Kawakita K : Diffuse noxious inhibitory controls in anti-nociception produced by acupuncture and moxibustion on trigeminal caudalis neurons in rats. *Jpn J Physiol.* , 50(1):133-40, 2000.
 - 7) Kobayashi K : Organic components of Moxa. *Am J Chin Med*, 16:3-4, 179-185, 1988.
 - 8) Chiba A, Nakanishi H, Chichibu S : Thermal and antiradical properties of indirect moxibustion. *Am J Chin Med*, 25 (3-4) : 281-287, 1997.
 - 9) Becerra LR, Breiter HC, Stojanovic M, et al : Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat. *MRM* 41:1044-1057,1999.
 - 10) Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, et al : Comparison of human cerebral activation patterns during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol*, 76: 571-581, 1996.
 - 11) Apkarian AV, Darbar A, Krauss BR, et al : Differentiating Cortical Areas Related to Pain Perception From Stimulus Identification: Temporal Analysis of fMRI Activity. *J Neurophysiol*, 81(6):2956-63,1999.
 - 12) Apkarian AV, Gelnar PA, Krauss BR, et al : Cortical responses to thermal pain depend on stimulus size: a functional MRI study. *J Neurophysiol*, 83(5):3113-22, 2000.
 - 13) Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, et al : Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol*, 80 (3):1533-46, 1998.
 - 14) Coghill CC, Talbot JD, Evance AC, et al : Distributed processing pain and vibration by human brain. *J Neurosci* 14: 4095-4108,1994.
 - 15) Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, et al : *Human Brain Function*, Academic Press, Sandiego, 1997.
 - 16) Frinston KJ, Ashburner J, Polin JB, et al : Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapp*, 2:165-189, 1995.
 - 17) Collins DL, Neelin P, Peters TM, et al : Automatic 3-D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr*, 18:192-205,1994.
 - 18) Evance AC, Collins DL, Mills SR, et al : 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proc IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging*, 1813-1817, 1993.
 - 19) Talairach P and Tournoux J : *A stereotactic coplanar atlas of human brain*. Thieme Verlag, Stuttgart,1988.
 - 20) Creach C, Henry P, Caille JM, et al : Functional MR imaging analysis of pain-related brain activation after acute mechanical stimulation. *Am J Neuroradiol*, 21(8):1402-1406, 2000.
 - 21) M. C. Bushnell, G.H. Duncan, R. K. Hofbauer, et al : Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc. Natl. Acad. Sci*, Vol 99: 7705-7709,1999.
 - 22) Casey KL : Forebrain mechanisms of nociception and pain: Analysis through imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci*, Vol. 96: 7668-7674, July 1999.
 - 23) Friedman DP, Murray EA : Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *J Comp Neurol*, 252:348-373, 1986.
 - 24) Gelnar PA, Krauss BR, Sheehy PR, et al : A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile, and motor performance tasks. *Neuroimage*, 10(4): 460-82, 1999.
 - 25) Svensson P, Minoshima S, Beydoun A, et al : Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. *J Neurophysiol*, 78:450-460, 1997.
 - 26) Casey KL, Morrow TJ, Lorenz J, et al : Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain: analysis by Positron Emission Tomography. *J Neurophysiol*, 85(2):951-959, 2001.
 - 27) Talbot JD, Marrett S, Evans AC, et al : Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*, 251:1355-1358, 1991.
 - 28) Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, et al : Pain intensity processing within the human brain. A bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol*, 82:1934-1943, 1996.
 - 29) Xu X, Fukuyama H, Yazawa S, et al : Functional localization of pain perception in the human brain studies by PET. *Neuroreport*, 20:555-559, 1997.
 - 30) Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, et al : Gender differences in pain perception and

- patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in human. *Pain*, 76:223-229, 1998.
- 31) Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, et al : Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol*, 80: 1533-1546, 1998.
 - 32) Hsieh JC, Stahle-Backdahl M, Hagermark O, et al : Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain*, 64:303-314, 1995.
 - 33) Rainville P, Duncan GH, Price DD al : Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277: 968-971, 1997.
 - 34) Friedman DP and Murray EA : Talamc connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *J Comp Neurol*, 252:348-373, 1986.
 - 35) Kenshalo DR : Correlations of temperature sensitivity in man and monkey, a first approximation. *Sensory function of the skin in primates*, Oxford, Pergamon press, 305-330, 1976.
 - 36) Kenshalo DR, Duclaux R : Response characteristics of cutaneous cold receptors in the monkey. *J Neurophysiol*, 40(2):319-32, 1977.

Evaluation of Brain Activation under Moxibustion and Thermal Stimulation Using Functional Magnetic Resonance Imaging.

†SOMEYA Yoshiaki

*Department of Neurosurgery,
Graduate School of Acupuncture and Moxibustion,
Meiji University of Oriental Medicine*

Abstract

Purpose : The moxibustion is a common oriental medical technique to relieving pain by giving heat stimulation on the specific part of the body. The mechanism underlying moxibustion effect remains unknown, but it is speculated to be related to central nervous system. The purpose of this study is to determine activated areas in the brain by moxibustion.

Method : Eleven healthy, right-handed subjects (six male, five female, mean age 24.5 years, range from 19 to 31 years) were examined. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) was performed on a 3.0T scanner (Signa VH/i: GE) with a head coil system. A gradient echo echo planar imaging (GRE- EPI) sequence was used. Imaging parameters were as follows : TR/TE/FA=2000ms/30ms/90° , NEX=1, 64×64 matrix, FOV=20cm, 5 mm thickness, and 30 slices, 1 slice /210 images. The activated brain areas under indirect MOX for right Hegu acupoint (LI 4) were compared with those under noxious heat (47.5°C) and warm (35°C) stimulation. For statistical analyses, the SPM 99 (Welcome Department of Cognitive Neurology, UK) was used.

Result : The somatosensory cortices (S1) were not activated under any stimuli. The left superior frontal gyrus (BA 10) and left precentral gyrus (BA6) were activated under moxibustion, similar to those under non noxious warm stimuli and noxious heat stimuli, respectively. However, activation of left medial frontal gyrus (BA9, BA8) was never observed under warm and heat stimulation, specific to moxibustion.

Conclusion : The pathway involved in the effect of moxibustion on the human brain may differ from the pathway of thermal sensation.

Received on November 30, 2001 ; Accepted on January 15, 2002

† To whom correspondence should be addressed.

Meiji University of Oriental Medicine, Hiyoshi-cho, Funaigun, Kyoto 629-0392, Japan